

Departament de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Autor: Dr. Rafael Morales Barrera

Ciclofosfamida oral metronómica en combinación con prednisona tras la progresión a docetaxel en pacientes afectados de un cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

Director: Dr. Joan Carles Galcerán.

Trabajo de investigación

Año de elaboración: 2011

Convocatoria: Septiembre

Índice

Resumen	3
Introducción	4
Material y métodos	6
Resultados	8
Discusión	10
Conclusión	14
Tablas	15
Figuras	18
Bibliografía	21

Resumen

INTRODUCCIÓN.

Numerosos agentes terapéuticos han sido evaluados como segunda línea de tratamiento tras la progresión a docetaxel en el CPRC. Este estudio evalúa la eficacia y tolerabilidad de la combinación de ciclofosfamida oral metronómica (COM) más prednisona

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio retrospectivo unicéntrico de pacientes tratados con ciclofosfamida oral más prednisona desde Marzo del 2009 a Mayo del 2011. El objetivo principal fue valorar la eficacia del tratamiento. Los objetivos secundarios fueron toxicidad, periodo libre de progresión (PLP) y supervivencia global (SG).

RESULTADOS

Quince pacientes fueron tratados. La mediana de duración del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona fue de 2.69 meses. La respuesta parcial por PSA se evidenció en 33.3%. La mediana del PLP y SG fueron de 4.1 meses y de 7.2 meses respectivamente. La principal toxicidad fue la astenia.

CONCLUSIÓN

Es una combinación activa, poco tóxica que puede ser una alternativa de tratamiento en aquellos enfermos con mal estado general y que presentan progresión a docetaxel.

Introducción

En España, según el Informe del Instituto Nacional de Estadística, el cáncer de próstata (CP) fue responsable de 5,448 defunciones en el año 2000 siendo la tercera causa de muerte por enfermedad oncológica en varones después del cáncer de pulmón y colorrectal¹.

Aproximadamente el 5% de los pacientes tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico² y la supresión androgénica (SA) es el tratamiento de elección para el cáncer de próstata metastásico (CPM). Sin embargo, todos los pacientes desarrollarán progresión de la enfermedad durante la SA tras un periodo de tiempo que oscila entre 18 y 24 meses. En este momento los enfermos pasan a denominarse como resistentes a la castración³. Durante muchos años el CPRC se ha considerado una enfermedad quimiorresistente.

Sin embargo en el año 2004 se publicaron dos ensayos clínicos Fase III que evaluaron docetaxel solo o en combinación con estramustina versus mitoxantrona en CPRC. Ambos estudios demostraron beneficio en supervivencia, periodo libre de progresión, control del dolor, tasa de respuesta objetiva y tasa de respuesta por PSA, todas a favor de la quimioterapia basada en docetaxel^{4,5}.

Recientemente, dos fármacos como son cabazitaxel y acetato de abiraterona han demostrado un incremento de la supervivencia global en pacientes con CPRC que han progresado a primera línea de quimioterapia basada en docetaxel^{6,7}.

La quimioterapia metronómica, administración diaria de agentes citotóxicos por debajo de la dosis máxima tolerada sin periodos de descanso, ha demostrado actividad a nivel preclínico en tumores resistentes a la quimioterapia^{8,9,10,11,12,13,14}.

El mecanismo de acción de la quimioterapia metronómica es incrementar la apoptosis de las células endoteliales en el lecho tumoral produciendo inhibición de la angiogénesis¹⁵.

La ciclofosfamida, un agente citotóxico alquilante bifuncional del ADN, ha sido utilizado para tratar diversos tumores¹⁶ y la Sociedad Europea de Oncología Médica (de las siglas en inglés, ESMO) recomienda la quimioterapia metronómica como opción tratamiento para el cáncer de mamá recurrente o metastásico¹⁷.

Estudios preclínicos y clínicos han demostrado claramente que los efectos biológicos de la ciclofosfamida depende de la dosis y del esquema de tratamiento: altas dosis están asociadas a citotoxicidad e inmunosupresión, mientras que bajas dosis tienen propiedades antiangiogénicas e inmunomoduladoras^{15,18}.

En 1993, Raghavan et al reportaron la eficacia de ciclofosfamida oral en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración en términos de disminución del PSA y mejoría de síntomas¹⁹.

Asimismo se ha publicado la eficacia y tolerabilidad de ciclofosfamida oral metronómica (COM) sola o en combinación en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con poca toxicidad reportada 20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31.

Hasta el momento hay dos estudios publicados que valoran la actividad de la ciclofosfamida oral a bajas dosis en combinación con corticoesteroides como segunda línea de quimioterapia tras el fallo a docetaxel en pacientes con CPRC^{24,27}.

Este reporte evalúa la eficacia y tolerabilidad de la combinación de ciclofosfamida oral metronómica más prednisona en pacientes con CPRC que han desarrollado progresión a docetaxel y que han sido tratados en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Material y métodos.

Es un estudio retrospectivo en pacientes con diagnóstico de CPRC en progresión a primera línea de quimioterapia basada en docetaxel que fueron tratados con ciclofosfamida oral más prednisona.

Todos los pacientes debían de tener ECOG ≤ 2 , niveles de testosterona < 50 ng/dl, tratamiento con análogos LHRH u orquiectomía bilateral, adecuada función hematológica (hemoglobina > 9 g/dl, neutrófilos absolutos $> 1500 / \text{mm}^3$, plaquetas $100.000 / \text{mm}^3$), renal (creatinina < 2.0 mg/dl), hepática (AST y ALT < 2.5 del límite normal alto) y no presentar alguna toxicidad \geq Grado 2.

Antes de comenzar el tratamiento se realizó la historia clínica completa (anamnesis, exploración física), hemograma, química sanguínea, PSA, testosterona, tomografía computada toracoabdominopélvica (TC) y gammagrafía ósea (GO).

Las visitas se realizaron de manera mensual y evaluaban historia clínica completa, hemograma, química sanguínea y PSA.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con ciclofosfamida 50 mg cada 24 horas vía oral y prednisona 5 mg cada 12 horas vía oral de manera continua sin periodos de descanso. El tratamiento se suspendió en el momento de evidenciarse progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por decisión del paciente.

El uso de bifosfonatos, eritropoyetina y/o transfusiones de eritrocitos estaban permitidos de acuerdo a criterio del investigador.

La respuesta al tratamiento fue evaluada cada 4 semanas por determinación de PSA sérico y cada 12 semanas por GO y TC toracoabdominopélvico.

La respuesta por PSA se definió según las recomendaciones de "Prostate Cancer Trials Working Group 2"³². La respuesta parcial se definió como la disminución $\geq 50\%$ del PSA basal, la progresión de la enfermedad como incremento $\geq 25\%$ del PSA basal y en aquellos enfermos que se objetivó respuesta parcial se consideró progresión de la enfermedad la elevación $\geq 25\%$ del PSA nadir.

La aparición de dos lesiones en la GO se considero progresión de la enfermedad a nivel óseo³². La progresión de la enfermedad en tejidos blandos se determino de acuerdo a RECIST³³.

La toxicidad se valoro de acuerdo al “National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versión 3”³⁴.

El objetivo primario del estudio fue valorar la respuesta por PSA de acuerdo al “Prostate Cancer Trials Working Group 2 “. Los objetivos secundarios fueron: la seguridad y tolerabilidad de la combinación ciclofosfamida más prednisona, el periodo libre de progresión (PLP) y la supervivencia global (SG).

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

El PLP fue calculado del inicio del tratamiento de COM a la progresión documentada por PSA o estudios de imagen. La SG fue calculada del inicio del tratamiento de COM a la fecha de muerte o del último seguimiento.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas las expresamos en porcentajes, las variables cuantitativas en mediana. La mediana de supervivencia se determinó mediante el método de Kaplan-Meier, calculando los intervalos de confianza al 95%. Para comparar la mediana de supervivencia se utilizó la prueba de log rank. Consideramos un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados.

Entre Marzo del 2009 y Mayo del 2011, un total de 15 pacientes iniciaron tratamiento con ciclofosfamida oral metronómica más prednisona.

La mediana de edad fue de 68 años (rango: 53-81) y la mediana del PSA de 162.1 ng/dl (rango: 16.4-2956). Los sitios de localización metastásica más frecuentes fueron hueso (100%), ganglios linfáticos (66.7%) e hígado (20%). Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 1.

Todos los pacientes recibieron docetaxel como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica y la mediana de ciclos fue de 8. Tres pacientes tuvieron progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel. El periodo libre de progresión a docetaxel fue de 13.1 meses.

Seis pacientes (40%) recibieron ciclofosfamida más prednisona como segunda línea de quimioterapia mientras que 9 pacientes (60%) fueron tratados \geq tercera línea de tratamiento.

La mediana de duración del tratamiento con ciclofosfamida más prednisona fue de 2.69 meses (IC 95% 0.56-10.87).

La respuesta parcial por PSA ($\geq 50\%$) se evidenció en 5 pacientes (33.3%), mientras que en 9 pacientes (60%) se objetivó disminución del PSA (Fig. 1). En dos pacientes (13%) se observó incremento $\geq 50\%$ PSA. Tabla 2

La mediana de seguimiento fue de 7.81 meses (rango: 2.3-21.7). La mediana del PLP y SG fueron de 4.1 meses (IC 95% 1.6- 6.6) y de 7.2 meses (IC 95% 5.3- 9.1) respectivamente (Fig. 2 y 3).

En pacientes con respuesta parcial por PSA el PLP y SG fueron de 4.1m (IC 95% 2.9-5.99) y 8.4m (IC 95% 4.2-12.6) respectivamente. Tabla 3.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en PLP y SG en pacientes que recibieron ciclofosfamida en segunda línea en comparación con aquellos pacientes que recibieron ciclofosfamida como \geq tercera línea de quimioterapia. Tabla 4.

Cuatro pacientes (26.7%) recibieron una línea de tratamiento posterior a la progresión del tratamiento con ciclofosfamida. La mediana de supervivencia de estos 4 pacientes fue de 13 meses (IC 95%, 1.68-25.05), mientras que en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento posterior a la suspensión de ciclofosfamida fue de 6.2 meses (IC 95%, 4.61-7.80) con diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.005$).

Toxicidad.

La toxicidad fue valorada en todos los pacientes. El tratamiento fue bien tolerado y no se evidenció toxicidad G4.

La principal toxicidad fue la astenia G1-2 que se observó en 13 pacientes (86.6%). La anemia G1-2 fue la toxicidad hematológica más frecuente, seguida de leucopenia y neutropenia. Tabla 5.

En 12 pacientes (80%) se suspendió el tratamiento por progresión de la enfermedad, mientras que en 2 pacientes (13.3%) se discontinuó la ciclofosfamida por toxicidad hematológica G3. Estos dos pacientes tenían afectación masiva metastásica de la médula ósea.

Actualmente un paciente continúa en tratamiento con respuesta parcial por PSA.

Discusión.

Todos los pacientes con diagnóstico de CPRC desarrollarán progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento con docetaxel. Muchos de ellos continúan con buen estado general y son candidatos para recibir tratamiento de segunda línea^{35,36,37,38,39,40}.

La actividad reportada por otros agentes citotóxicos como mitoxantrona, vinorelbina, carboplatino, etopósido y cabazitaxel en pacientes con CPRC en tratamiento de segunda línea oscila entre 5-39.2% con un PLP entre 1 y 4 meses^{6,37,39}.

Actualmente, numerosos ensayos clínicos evalúan nuevos fármacos de quimioterapia, inmunoterapia, terapias hormonales y antiangiogénesis en pacientes con progresión de la enfermedad tras la primera línea de quimioterapia basada en docetaxel.

En los dos últimos años, la FDA (de las siglas en inglés, Food and Drug Administration) ha aprobado cuatro fármacos para el tratamiento de CPRC, el sipuleucel-T (inmunoterapia indicada para pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos)⁴¹, el denosumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra RANKL que previene eventos esqueléticos relacionados al cáncer de próstata metastásico)⁴², el cabazitaxel (fármaco citotóxico)⁶ y el acetato de abiraterona (inhibidor oral del CYP17A1)⁷, estos dos últimos indicados como tratamiento de segunda línea tras la progresión a docetaxel.

La progresión del cáncer de próstata y la resistencia a la castración están asociados con incremento de la expresión de diversos factores pro-angiogénicos entre ellos el factor del crecimiento vascular endotelial⁴³.

La administración de COM inhibe la neoformación de vasos sanguíneos asociados al crecimiento tumoral, incrementa los niveles tisulares e intracelulares de inhibidores endógenos de la angiogénesis (tromboespondina-

1) a nivel tumoral y en células perivasculares^{15,44} así como disminución del número y viabilidad de células endoteliales progenitoras circulantes⁴⁵.

Por otra parte, la administración metronómica de ciclofosfamida induce la reducción del número de células T reguladoras y proliferación de las células T proliferadoras restaurando la citotoxicidad de las células NK⁴⁶.

En estudios preclínicos se ha demostrado que los corticoides poseen actividad antiangiogénica en modelos murinos⁴⁷. Los posibles mecanismos por los cuales los corticoides pueden inhibir la angiogénesis son: disminución de la expresión del factor del crecimiento vascular endotelial en células tumorales⁴⁸, supresión de la expresión en células endoteliales de citocinas inflamatorias inductoras de oxigenasas⁴⁹ e inhibición de IL-8, IL-10 y factor de crecimiento transformante β ^{50,51}.

Ensayos que evalúan la efectividad dexametasona a dosis bajas^{52,53,54} como tratamiento de monodroga en pacientes resistentes a la castración han reportado disminución de PSA entre 11.1 y 62% y control del dolor del 53.8 al 62%.

Tannock et al⁵⁵, demostraron en un ensayo Fase III que la prednisona en monoterapia controla el dolor en 12% de los pacientes y reduce el requerimiento de analgésicos hasta un 50% sin detrimento en el control del dolor.

Las dosis bajas de corticoesteroides producen una retroalimentación negativa sobre la hipófisis lo que produce disminución de la producción de andrógenos a nivel suprarrenal⁵⁶.

Existen varios artículos publicados que han testado el uso de ciclofosfamida metronómica sola o en combinación con resultados interesantes, sin embargo muchos de estos estudios incluyen pacientes en diferentes escenarios clínicos (recidiva bioquímica, resistencia a la castración con o sin enfermedad metastásica) y la gran mayoría de ellos se han llevado a cabo antes de la era-docetaxel.

Se dispone de poca información sobre la actividad de ciclofosfamida oral metronómica en combinación con corticoesteroides en pacientes con CPRC tras el fallo a docetaxel. Hasta ahora se han publicado únicamente dos series retrospectivas^{24,27}.

El primer estudio fue publicado por Nelius et al²⁴ en el que se evaluaron 17 pacientes, 4 pacientes (23.5%) tuvieron respuesta parcial, mientras que un 44.4% se objetivo una disminución del PSA. La mediana de supervivencia fue de 24 meses.

El segundo publicado por Ladoire et al²⁷ al incluyó 23 pacientes, de los cuales 57% habían recibido más de dos líneas de quimioterapia. En seis pacientes (26.2%) se observó respuesta parcial. La mediana del periodo libre de progresión y la mediana de supervivencia fueron de 6 meses y 11 meses respectivamente.

El actual estudio confirma la factibilidad de la combinación de ciclofosfamida metrónomica con prednisona en pacientes resistentes a docetaxel y demostró una disminución del PSA en el 60% de los pacientes y respuestas parciales por PSA (valorado según criterios del PCWG 2) en el 33%. Estos resultados son incluso algo mejores que los publicados con anterioridad^{24,27}.

Nos gustaría destacar que la mediana de supervivencia es inferior a los dos estudios de Nelius et al y Ladoire et al, pero, esto puede ser debido a que los pacientes tenían un mayor porcentaje de enfermedad visceral (26.7%) y peor estado general (ECOG 2: 73.3%) en comparación con los reportado por Nelius et al²⁴ (enfermedad visceral 5.9%, ECOG 2: 47.1%) y Ladoire et al²⁷ (enfermedad visceral 17 %). Es importante considerar que en la serie de Nelius et al el 100% de los pacientes recibían ciclofosfamida metronómica como segunda línea de tratamiento. Sin embargo, en la reportada por Ladoire et al 31% de los pacientes recibieron el tratamiento como tercera línea. En nuestro estudio el 60% de los pacientes recibió dicho tratamiento como tercera línea lo que naturalmente influirá en los resultados. Por último, en esta serie únicamente el 4% de los pacientes continuaron con algún tipo de tratamiento cuando progresaron al mismo. Estos resultados están en consonancia con los publicados por Ladoire en el que únicamente el 8% de los enfermos recibían algún tipo de tratamiento²⁷.

Recientemente, Armstrong et al⁴⁰ han reportado un nomograma que predice la supervivencia a la progresión tras la primera línea de quimioterapia basada en docetaxel con un índice de concordancia de 0.7. De acuerdo con este nomograma, la mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea con COM fue similar a la predicha. Excepto en un

paciente que la mediana de supervivencia estimada era de 16 meses mientras que la real fue de 4.6 meses. Esta discrepancia puede ser por dos motivos: la primera es que el nomograma no tiene un índice de predicción de 1 y la segunda a que el paciente tras finalizar tratamiento con COM desarrollo infiltración metastásica de la médula ósea que condicionó pancitopenia severa. (Tabla 6).

En relación a la toxicidad debemos mencionar que es un tratamiento poco tóxico. No observamos ninguna toxicidad G4 y la toxicidad G3 (anemia y astenia) ocurrió en dos pacientes con afectación masiva metastásica de la médula ósea.

La mayoría de estudios demuestran que el uso de COM es capaz de controlar el dolor cuando este se valora mediante escalas análogo-visuales ^{4,5,24,27,52,53}.

Este aspecto debe de tenerse en cuenta ya que uno de los objetivo en el tratamiento de CPRC es el control del dolor y la calidad de vida⁴⁻⁷. Sin embargo nosotros no lo pudimos analizar ya que se trata de un estudio retrospectivo

Nuestro estudio tiene dos limitaciones fundamentales. La primera, es que se trata de un análisis retrospectivo con pequeño número de pacientes y la segunda que no se valoró respuesta del dolor.

Conclusión.

La ciclofosfamida oral metronómica en combinación con prednisona es un régimen oral de bajo coste que ha demostrado ser eficaz con pocos efectos secundarios que puede ser utilizado en pacientes frágiles (ECOG 2) con mejoría de la calidad de vida en pacientes que han desarrollado progresión de la enfermedad tras la primera línea de quimioterapia con docetaxel.

Tablas.

Tabla 1. Características de los pacientes

Mediana de edad, años (límite) > 70 años	68 (53-81) 6 (40)
Gleason, n (%) <7 ≥7	6 (40) 9 (60)
PSA basal, ng/ml (límite)	162.1 (16.4-2956)
Dolor óseo basal, n (%)	15 (100)
ECOG, n (%) 1 2	4 (26.7) 11 (73.3)
Localizaciones metastásicas Mediana (límite) Localizaciones (%) Hueso Ganglios linfáticos Hígado Pulmón	2 (1-3) 100 66.7 20 6.7
Quimioterapia previa, n (%) Docetaxel Mediana ciclos Progresión durante el tratamiento Progresión < 3 meses de concluir docetaxel Progresión > 3 meses de concluir docetaxel Quimioterapia con ciclofosfamida Segunda línea ≥ Tercera línea	15 (100) 8 3 (20) 2 (13.3) 10 (66.6) 6 (40) 9 (60)

Tabla 2. Eficacia evaluada por PSA

Respuesta de PSA	n (%)
Disminución de PSA	9 (60)
Disminución ≥ 50% PSA	5 (33)
Estabilidad de PSA	8 (53)
Aumento ≥ 25% PSA	2 (13)

Tabla 3. Objetivos secundarios

Periodo libre de progresión y supervivencia global	
Mediana de periodo libre de progresión (meses)	
Todos los pacientes	4.1 (IC 95% 1.6- 6.6)
Pacientes con respuesta parcial por PSA	4.1 (IC 95% 2.9-5.9)
Pacientes sin respuesta parcial por PSA	2.3 (IC 95% 0.0-6.1) p=0.6
Mediana supervivencia global (meses)	
Todos los pacientes	7.2 (IC 95% 5.3-9.1)
Pacientes con respuesta parcial por PSA	8.4 (IC 95% 4.2-12.6)
Pacientes sin respuesta parcial por PSA	5.8 (IC 95% 1.8- 9.8) p=0.3

Tabla 4. Periodo libre de progresión y supervivencia según ciclofosfamida como línea de tratamiento

Periodo libre de progresión (meses)	
Todos los pacientes	4.1 (IC 95% 1.6- 6.6)
Ciclofosfamida segunda línea	5.5 (IC 95% 2.5-8.4)
Ciclofosfamida > segunda línea	2.7 (IC 95% 1.9-3.5) p=0.4
Supervivencia global (meses)	
Todos los pacientes	7.2 (IC 95% 5.3-9.1)
Ciclofosfamida segunda línea	6.2 (IC 95% 4.5-7.8)
Ciclofosfamida > segunda línea	9.7 (IC 95% 1.5- 17.99) p=0.4

Tabla 5. Toxicidad

	Grado		
	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)
Astenia	11 (73.3)	2 (13.3)	2 (13.3)
Anemia	8 (53.3)	4 (26.7)	2 (13.3)
Leucopenia	6 (40)	3 (20)	-
Neutropenia	3 (20)	3 (20)	-
Trombocitopenia	1 (6.7)	-	-

Tabla 6. Supervivencia en pacientes con ciclofosfamida como segunda línea de tratamiento .

Paciente	Mediana supervivencia en meses	
	Estimada ^a	Real
1	7.5	5.8
2	8	7.2
3	16	4.6
4	15	13.34
5	12.5	8.48
6	8	6.21

^a. De acuerdo a Armstrong et al⁴⁰

Figuras

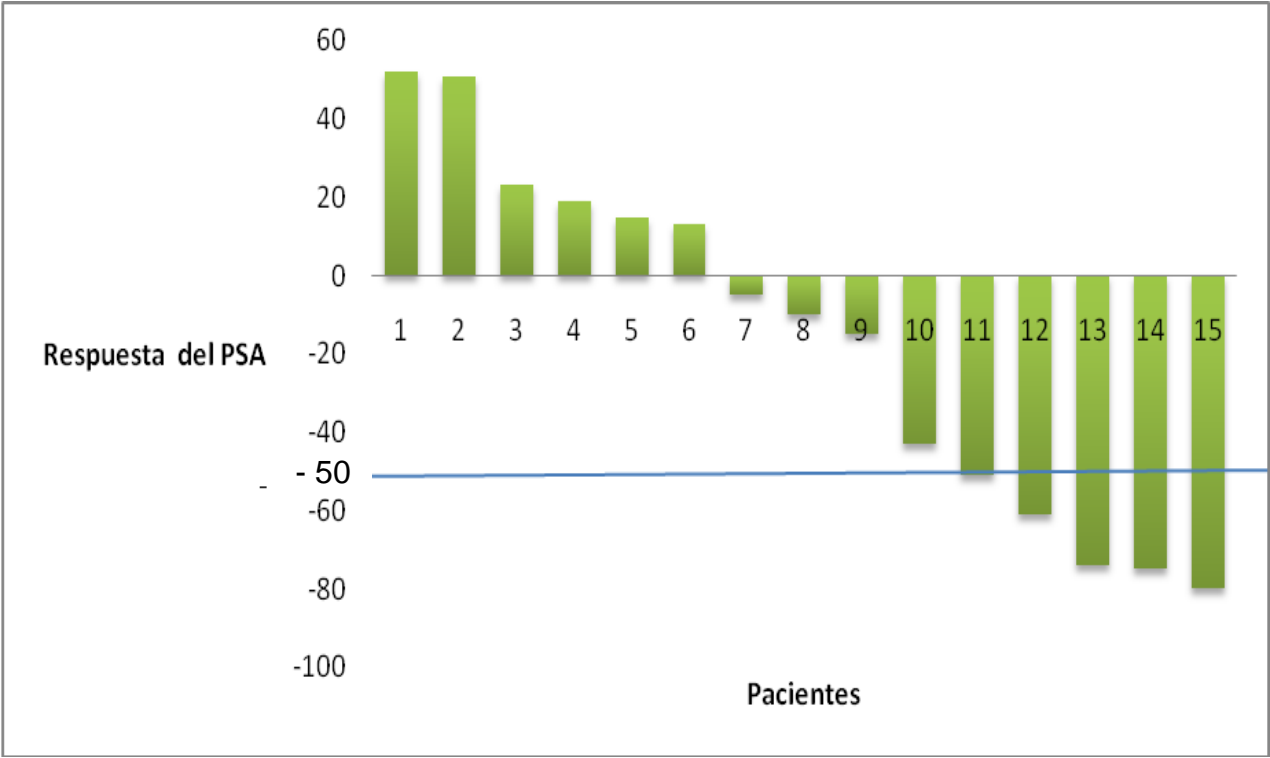


Figura 1. Cambios del PSA (%) en pacientes con tratado con ciclofosfamida más prednisona

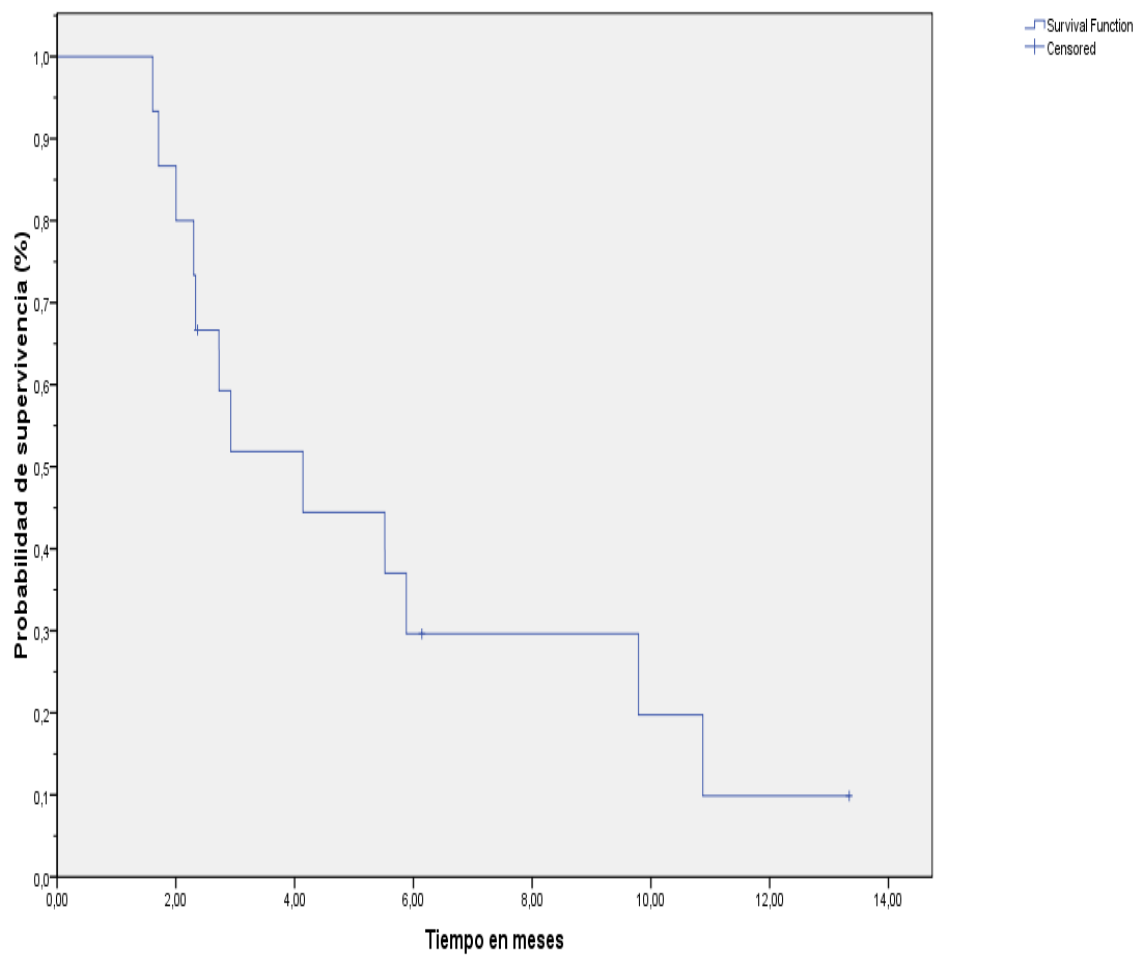


Figura 2. Periodo libre de progresión en meses

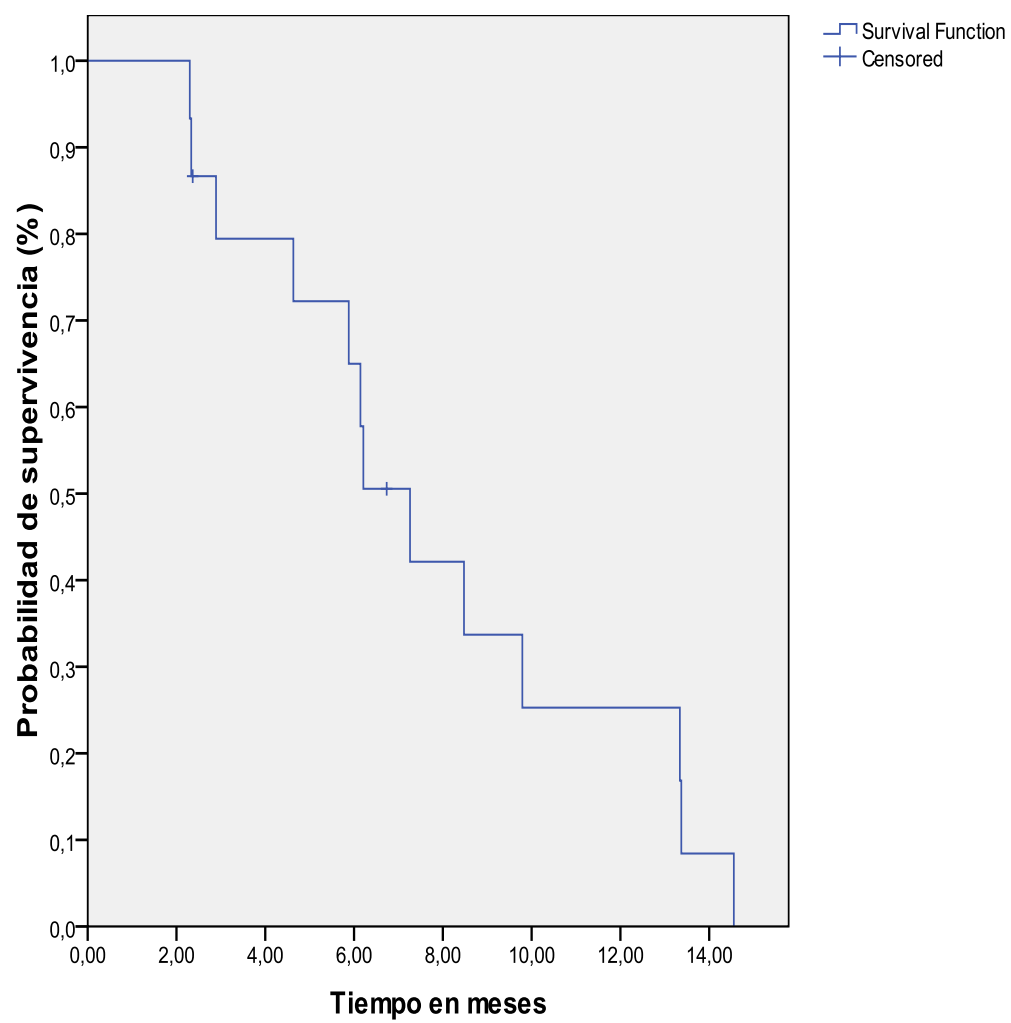


Figura 3. Supervivencia en meses

Bibliografía

¹.<http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>_(accesed on Jul 2011).

² Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:225-249.

³ Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006; 24:3984-3990.

⁴ Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-1520.

⁵ Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.

⁶ de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376:1147-1154.

⁷ de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 364 :1995.2005.

⁸ Emmenegger U, Francia G, Chow A et al. Tumors that acquire resistance to low-dose metronomic cyclophosphamide retain sensitivity to maximum tolerated dose cyclophosphamide. *Neoplasia* 2011;13:40-48.

⁹ Man S, Bocci G, Francia G et al. Antitumor effects in mice of low-dose (metronomic) cyclophosphamide administered continuously through the drinking water. *Cancer Res* 2002; 62: 2731-2735.

¹⁰ Antonarakis ES, Carducci MA. Combining low-dose cyclophosphamide with GM-CSF secreting prostate cancer immunotherapy enhances antitumor immune effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:311-314.

-
- ¹¹ Zhao D, Jiang L, Hahn EW, Mason RP. Continuous low-dose (metronomic) chemotherapy on rat prostate tumors evaluated using MRI in vivo and comparison with histology. *Neoplasia* 2005; 7:678-87.
- ¹² Hermans IF, Chong TW, Palmowski MJ, Harris AL, Cerdundo V. Synergistic effect of metronomic dosing of cyclophosphamide combined with specific antitumor immunotherapy in a murine melanoma model. *Cancer Res* 2003; 63:8404-8413.
- ¹³ Klink T, Bela C, Stoelting S, et al. Metronomic cyclophosphamide inhibits progression of human lung cancer xenografts by exerting anti-angiogenic effects. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132:643-652.
- ¹⁴ Kamat AA, Kim TJ, Landen CN Jr, et al. Metronomic chemotherapy enhances the efficacy of antivascular therapy in ovarian cancer. *Cancer Res* 2007; 67:281-288.
- ¹⁵ Browder T, Butterfield CE, Kräling BM, et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60:1878-1886.
- ¹⁶ Chabner B, Longo D. *Cancer Chemotherapy and biotherapy*. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins 2006.
- ¹⁷ Cardoso E, Senkus-Konefka, Fallowfield L, Costa A, and Castiglione M. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Practice-Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(suppl 5), v15-v19.
- ¹⁸ Engelsman E, Klijn JMC, Rubens RD, et al. "Classical" CMF versus a 3-weekly intravenous CMF schedule in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 1991; 27: 966–70.
- ¹⁹ Raghavan D, Cox K, Pearson BS et al. Oral cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72:625-628.
- ²⁰ Glode LM, Barqawi A, Crighton F, Crawford ED, Kerbel R. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate cancer. *Cancer* 2003; 98: 1643-1648.
- ²¹ Nicolini A, Machini P, Ferrari P et al. Oral low-dose cyclophosphamide in metastatic hormone refractory prostate cancer (MHRPC). *Biomed Pharmacother* 2004; 58:447-450.

-
- ²² Shaked Y, Emmenegger U, Francia G et al. Low-dose metronomic combined with intermittent bolus-dose cyclophosphamide is an effective long-term chemotherapy treatment strategy. *Cancer Res* 2005; 65:7045-7051.
- ²³ Lord R, Nair S, Schache A, et al. Low dose metronomic oral cyclophosphamide for hormone resistant prostate cancer: a phase II study. *J Urol* 2007; 2136-2140.
- ²⁴ Nelius T, Klatte T, de Riese W, Haynes A, Fileur S. Clinical outcome of patients with docetaxel-resistant hormone refractory prostate cancer treated with second-line cyclophosphamide-based metronomic chemotherapy. *Med Oncol* 2010; 27:363-367.
- ²⁵ Fontana A, Galli L, Fioravanti A, et al. Clinical and pharmacodynamic evaluation of metronomic cyclophosphamide, celecoxib, and dexamethasone in advanced hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4952-4962.
- ²⁶ Fontana A, Bocci G, Galli L, et al. Metronomic cyclophosphamide in elderly patients with advanced castration-resistant prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:986-988.
- ²⁷ Ladoire S, Eymard JC, Zanetta S, et al. Metronomic oral cyclophosphamide prednisolone chemotherapy is an effective treatment for metastatic hormone-refractory prostate cancer after docetaxel failure. *Anticancer Res* 2010; 30:4317-4323.
- ²⁸ Hellerstedt B, Pienta KJ, Redman BG, et al. Phase II trial of oral cyclophosphamide, prednisone and diethylstilbestrol for androgen-independent prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98: 1603-1610.
- ²⁹ Bracarda S, Tonato M, Rosi P, et al. Oral estramustine and cyclophosphamide in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma: a phase II study. *Cancer* 2000; 88:1438-1444..
- ³⁰ Nishimura K, Nonomura N, Ono Y, et al. Oral combination of cyclophosphamide, uracil plus tegafur and estramustine for hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2001; 60:49-54.
- ³¹ Fontana A, Bocci G, Galli L ,et al. Metronomic cyclophosphamide in elderly patients with advanced, castration-resistant prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 986-988.
- ³² Scher HI, Halabi S, Tannock I et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate level of testosterone:

recommendations of the Prostate Cancer Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148-1159.

³³ Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-247.

³⁴ <http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf>

³⁵ Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, et al. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27:5431-5438.

³⁶ Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, et al. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients: randomized phase 2 study of ixapebiline or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110: 556-563.

³⁷ Lortol Y, Massard C, Gross-Goupil M., et al. Combining carboplatin and etoposide in docetaxel-pretreated patients with castration-resistant prostate cancer: a prospective study evaluating also neuroendocrine features. *Ann Oncol* 2009; 20:703-709.

³⁸ Ross RW, Beer TM, Jacobus S, et al. A phase 2 study of carboplatin plus docetaxel in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer who are refractory to docetaxel. *Cancer* 2008; 112:521-526.

³⁹ Nakabayashi M, Ling J, Xie W, et al. Response to vinorelbine with or without estramustine as second-line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Cancer J* 2007; 13: 125-129.

⁴⁰ Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, de Wit R, Tannock I, Eisenberger M. Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2010; 16:203-211

⁴¹ Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.

⁴² Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22

⁴³ Nicholson B, Theodorescu D. Angiogenesis and prostate cancer tumor growth. *J Cell Biochem* 2004; 91:125-150.

-
- ⁴⁴ Hamano Y, Sugimoto H, Soubasakos MA et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor suppression. *Cancer Res* 2004; 64:1570-1574
- ⁴⁵ Bertolini F, Paul S, Mancuso P, et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003; 63: 4342-4346.
- ⁴⁶ Ghiringelli F, Menard C, Puig PE, et al. Metronomic cyclophosphamide regimen selectively depletes CD4⁺CD25⁺ regulatory T-cells and restores T and NK effector functions in end stage cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2007; 56:641-648.
- ⁴⁷ Heiss JD, Papavassiliou E, Merrill MJ, et al. Mechanism of dexamethasone suppression of brain tumor-associated vascular permeability in rats. Involvement of the glucocorticoid receptor and vascular permeability factor. *J Clin Invest* 1996; 98:1400-1408.
- ⁴⁸ Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 1998; 341:309-315.
- ⁴⁹ Deramandt TB, da Silva JL, Remy P, Kappas A, Abraham NG. Negative regulation of human heme oxygenase in microvessel endothelial cells by dexamethasone. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222:185-193
- ⁵⁰ Stearns ME, García FU, Fudge K, Rhim J, Wang M. Role of interleukin 10 and transforming growth factor beta 1 in the angiogenesis and metastasis of human prostate primary tumor lines from orthotopic implants in severe combined immunodeficiency mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5:711-720.
- ⁵¹ Yano A, Fujii Y, Iwai A, et al. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and *in vivo* growth of prostate cells. *Clin Cancer Res* 2006; 12:3003-3009.
- ⁵² Saika T, Kusaka N, Tsushima T, et al. Treatment of androgen-independent prostate cancer with dexamethasone: a prospective study in stage D2 patients. *Int J Urol* 2001; 8:290-294.
- ⁵³ Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89:2570-2576.
- ⁵⁴ Morioka M, Kobayashi T, Furukawa Y, et al. Prostate-specific antigen levels and prognosis in patients with hormone-refractory prostate cancer treated with low-dose dexamethasone. *Urol Int* 2002; 68:10-15.

⁵⁵ Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756-1764.

⁵⁶ Mac Adams MR, White RH and Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;194:648-651.
